

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1898-99. — N° 184.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR

L'ACTION DES PRÉPARATIONS OPIACÉES

DANS

L'INTOXICATION MERCURIELLE

THESE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 29 Juillet 1899

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre ROUBY

Né le 7 Avril 1872, à Dôle (Jura).



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Juillet 1899

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1898-99. — N° 184.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR

L'ACTION DES PRÉPARATIONS OPIACÉES

DANS

L'INTOXICATION MERCURIELLE

THESE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 29 Juillet 1899

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre ROUBY

Né le 7 Avril 1872, à Dôle (Jura).



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Juillet 1899

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET. DOYEN.
LACASSAGNE ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES
MM. PAULET, CHAUVEAU, BERNE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales.	BONDET.
Clinique obstétricale et Accouchements.	OLLIER.
Clinique ophtalmologique.	PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	FOCHIER.
Clinique des maladies mentales.	GAYET.
Physique médicale.	GAILLETON.
Chimie médicale et pharmaceutique.	PIERRET.
Chimie organique et Toxicologie.	MONOYER.
Matière médicale et Botanique.	HUGOUNENQ.
Zoologie et Anatomie comparée.	CAZENEUVE.
Anatomie.	FLORENCE.
Anatomie générale et Histologie.	LORTET.
Physiologie.	TESTUT.
Pathologie interne.	RENAUT.
Pathologie externe.	MORAT.
Pathologie et Thérapeutique générales.	TEISSIER.
Anatomie pathologique.	AUGAGNEUR.
Médecine opératoire.	MAYET.
Médecine expérimentale et comparée.	TRIPPIER.
Médecine légale.	POLLOSSON (M.)
Hygiène.	ARLOING.
Thérapeutique.	LACASSAGNE.
Pharmacie.	BARD.
	SOULIER.
	CROLAS.

PROFESSEUR ADJOINT

Clinique des Maladies des Femmes.	LAROYENNE.
---	------------

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des Maladies des Enfants.	WEILL, agrégé.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx.	LANNOIS, agrégé.
Accouchements.	POLLOSSON (A.) —
Botanique.	BEAUVISAGE. —

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BEAUVISAGE.	ROLLET.	DURAND.	PAVIOT.
CONDAMIN.	ROUX.	DOYON.	NOVE-JOSSERAND
COURMONT.	COLLET.	BARRAL.	BÉRARD.
DEVIC.	BOYER.	MOREAU.	BORDIER.
POLLOSSON (A.)	VALLAS.	PIC.	SAMBUG.
ROCHET.	SIRAUD.		

M. BEAUDUN, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. FLORENCE, Président ; M. BEAUVISAGE, Assesseur ;

MM. ROUX et SIRAUD, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE

AVANT-PROPOS

Le sujet de cette thèse nous a été inspiré par M. le professeur Florence qui, pour nous permettre de mener à bien nos recherches, mit à notre disposition son laboratoire, sa bibliothèque et son inépuisable complaisance à nous donner les conseils dont notre inexpérience avait constamment besoin. Il a bien voulu accepter la présidence de notre thèse. Qu'il nous soit permis de le remercier ici.

Dans nos recherches chimiques nous avons été guidé par M. le professeur Cazeneuve, et nous avons reçu de lui la plus haute preuve de bienveillance lorsqu'il nous remit comme réactif du mercure sa phényl-carbazide, corps qu'il venait de découvrir et sur lequel il n'avait encore rien publié. Nous lui adressons ici un témoignage de reconnaissance.

Nous avons aussi la plus grande gratitude pour M. le professeur agrégé Paviot, qui nous a guidé dans nos recherches micrographiques.

Qu'il nous soit permis aussi d'adresser un témoignage de reconnaissance à M. le professeur agrégé Siraud, qui nous a soigné en 1895 avec la plus grande sollicitude.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR

L'Action des préparations opiacées

DANS

L'INTOXICATION MERCURIELLE

INTRODUCTION

Tous les médecins ayant exercé à la campagne ou dans des milieux peu éclairés savent qu'il ne suffit pas de guérir pour acquérir la renommée, et que, souvent, la réputation d'un praticien provient de sa manière de formuler.

Les paysans en effet ont le respect des longues ordonnances et des drogues compliquées et ne peuvent pas arriver à comprendre qu'un demi-gramme d'une poudre blanche puisse faire autant et plus d'effet que trois ou quatre verres d'une potion bien noire et bien mauvaise à avaler. En cela ils ont conservé les goûts et les traditions de nos ancêtres.

Les anciens médecins et les anciens apothicaires aimaient les formules longues d'une page, les électuaires, les panacées, les thériaques qu'il fallait des mois pour préparer.

Il faut reconnaître pourtant que l'amour des mélanges n'était pas leur seul mobile et que chaque substance était ordonnée avec intention. Ils avaient remarqué, en effet,

que l'association dans une même formule de deux ou plusieurs médicaments simples ne produisaient pas les mêmes effets que si chacun d'eux avait été pris isolément. Exagérant cette vue, ils se plaisaient à réunir dans certaines drogues des masses de substances. Mais si dans leur esprit un certain nombre d'éléments devaient venir en aide aux différentes parties de l'organisme atteint, ils en ajoutaient aussi d'autres pour corriger ce que les premiers pouvaient avoir de nuisible.

L'école moderne a changé tout cela et réagi en sens contraire. Avec la découverte des alcaloïdes et des substances chimiques pures, elle a cru trouver pour ainsi dire la quintessence des drogues et s'est mise à les administrer dans toute leur simplicité.

Cependant il est nombre de substances qui n'agissent pas de même si on les ordonne seules ou associées avec d'autres. Il en est même qui prennent par leur mélange avec une autre des propriétés toutes nouvelles comme par exemple la poudre de Dower, mariage de l'opium et l'ipéca.

Si l'on faisait des expériences comparatives avec des substances simples et avec des médicaments composés, dont la composition serait basée sur une idée théorique ou sur un résultat pratique, on reconnaîtrait peut-être alors que certaines substances médicamenteuses ne développent complètement leur action pharmacodynamique qu'autant qu'on leur en associe d'autres. C'est ainsi que ce qui paraîtrait une bévée chimique pourrait souvent ne pas être une bévée thérapeutique. Il se pourrait même qu'on arrivât à trouver des règles pour former certaines combinaisons de substances médicamenteuses qui en assureraient ou augmenteraient l'action.

C'est une partie de ce vaste champ d'expérience que nous avons voulu explorer, nous cantonnant dans l'étude de l'action de l'opium et particulièrement de la morphine sur la toxicité du mercure.

Dès longtemps on associait l'opium à de nombreuses substances toxiques et Eisenmann disait que « tous les remèdes héroïques gagnent en vertu curative et perdent de leurs propriétés toxiques lorsqu'on leur associe un peu d'opium ».

Pour nulle substance cette action corrective ne s'exerce aussi manifestement qu'à l'égard du mercure. Aussi, parmi les vieilles recettes de pilules et potions mercurielles, trouvons-nous souvent l'opium associé à différents sels mercuriaux. Les raisons que les auteurs en donnent sont bizarres. L'un (Cadet de Gassicourt) nous dit que « la vertu coercitive et fortifiante du suc de pavot agissant sur l'esprit volatil du demi-métal empêche celui-ci de se fixer sur les parois du ventricule et par là même empêche son action nuisible ».

Moscatti qui, dans ses pilules longtemps célèbres, associait un oxyde de mercure à l'opium et au quinquina, n'observait jamais d'accident mais, dit-il « si le sujet est faible et qu'il eût souffert auparavant de ptyalisme, je restreins la prescription à un seul scrupule d'oxyde de mercure, une demi-once d'extrait d'écorce du Pérou et j'ajoute douze grains d'opium pour restreindre encore l'âcreté du mercure.

Nous trouvons dans la pharmacopée quantité de formules où cette association est réalisée.

A la fin du siècle dernier, au moment de la grande réaction contre le mercure, quelques auteurs se sont

occupés de la question. Couecou (1798) publie un mémoire sur l'usage de l'opium « considéré comme auxiliaire du mercure dans le traitement des maladies vénériennes ».

Nous n'avons pu nous procurer le travail de Couecou devenu rarissime, mais en 1803, le Dr Senné publie, dans le *Journal de médecine, chirurgie et pharmacie* (germinal, an XI), l'observation suivante sur les bons effets de l'opium contre les accidents occasionnés par le mercure.

« Le canton dans lequel je fais de la médecine est bordé à l'ouest par l'Océan, au sud par la rivière de Seudre et par une grande et belle saline, et au nord par un vaste marais connu sous le nom de marais du Brouage qui, autrefois, était aussi une saline immense, mais qui, maintenant, ne représente plus qu'un terrain inégalement entre coupé où séjournent et s'altèrent les eaux pluviales.

« On y observe les maladies qu'éprouvent partout, chaque année, vers le milieu de l'été et de l'automne, les hommes qui habitent les pays bas et marécageux; je veux dire les fièvres intermittentes, rémittentes et continues rémittentes. L'atmosphère dans laquelle nous vivons pêche constamment par excès d'humidité; aussi avons-nous la fibre lâche, le sang sans consistance et ayant une extrême tendance à la dissolution scorbutique. D'après cet exposé, on jugera facilement que le mercure et ses préparations doivent être bannis de notre matière médicale, leur usage étant toujours suivi d'accidents graves et infiniment désagréables.

« Privé d'avoir recours à ce moyen curatif dans beaucoup de circonstances, où cependant on aurait à se promettre du succès de son emploi, je lus avec infiniment d'intérêt

dans le cahier du *Recueil périodique de la médecine de Paris*, pluviôse an IV, l'extrait du mémoire du citoyen Couecou pour l'usage de l'opium considéré comme auxiliaire du mercure dans le traitement des maladies vénériennes. Les observations qui y sont rapportées me firent croire que je pourrais tirer un parti avantageux, soit de l'association, soit de l'usage combiné de ces deux substances.

« Sentant toute l'importance de réunir un grand nombre de faits propres à constater cette propriété de l'opium, de s'opposer aux effets fâcheux que le mercure administré seul occasionne dans certaines circonstances, ou de faire cesser les accidents, lorsqu'ils existent déjà, j'ai cru utile de publier l'observation suivante; elle engagera, j'espère, d'autres médecins, soit à s'assurer de cette propriété de l'opium, soit à faire connaître les observations qu'ils peuvent avoir faites sur ce sujet.

« Je fus appelé, il y a quelque temps, auprès de Jacques S....., saunier; cet homme, âgé de cinquante ans, est grand et bien proportionné, tout fait juger qu'il eût été fort et vigoureux, s'il eût habité un pays plus salubre. Mais éprouvant chaque année les fièvres d'automne, sa santé est constamment mauvaise; il a les dents dégarnies, les gencives dans le plus détestable état, et la rate obstruée occupe une grande partie de l'abdomen, il avait la gale depuis fort longtemps et elle avait résisté à tous les moyens employés par le chirurgien qui lui donnait ses soins. Malgré son peu de succès, cet officier de santé s'était bien gardé d'avoir recours au mercure, sachant tout le mal qu'il pouvait faire à son malade. Mais celui-ci, fatigué, ennuyé, et qui n'ignorait pas qu'on s'en servait contre la

maladie dont il était atteint, demanda, avec tant d'insistance une ceinture de mercure qu'enfin il en obtint une. Cette ceinture resta sans effet contre la gale et ne donna lieu à aucun accident. S....., décidé à tout tenter pour se guérir, voulut absolument se servir de l'onguent citrin, et on lui fit bien promettre de cesser les frictions pour peu qu'il s'aperçut de quelque chose d'extraordinaire vers sa bouche. Ce qu'on lui avait annoncé ne tarda pas à se produire et quelque docile qu'il fût à suivre le conseil qu'on lui avait donné, le mal était fait et ses progrès furent si rapides, malgré les remèdes indiqués dans ce cas, qu'au moment où je fus consulté, la langue, les gencives et les lèvres étaient si gonflées, les ulcères, dont ces parties étaient couvertes, si étendues et si profondes, la salivation si abondante, et les dents tellement ébranlées, qu'il est rare de voir les accidents portés à un si haut degré.

«Je conseillai sur le champ l'usage de l'opium et j'en prescrivis un grain divisé en quatre à prendre dans les vingt-quatre heures; son effet fut si prompt que le malade, qui ne reposait pas depuis plusieurs nuits, eut enfin de la tranquillité et dormit la nuit même qui suivit son administration. Les douleurs se calmèrent, la salivation et le gonflement diminuèrent beaucoup et les ulcères cessèrent de faire des progrès. Malgré ce mieux, je crus devoir, encore le lendemain, conseiller l'opium pris de la même manière et à la même dose. J'ordonnai d'exposer plusieurs fois la tête à la vapeur de l'eau chaude et un gargarisme fait avec l'eau d'orge chargée de miel et de vinaigre. Les accidents ayant presque entièrement cédé, je ne jugeai pas nécessaire d'insister plus longtemps sur l'usage de l'opium, je me bornai à recommander de con-

tinuer les bains de vapeur, le gargarisme, et dans peu de jours, S....., qui ne fut purgé qu'une fois, fut rétabli et débarrassé de la gale.

« D'après ce que je viens d'exposer, ne doit-on pas inférer que si d'abord on eût associé l'usage de l'opium aux frictions mercurielles, elles n'auraient pas donné lieu aux accidents observés chez S.....? »

« L'opium joint-il dans toutes les circonstances et chez tous les sujets indifféremment de la propriété de s'opposer ou de faire cesser les accidents occasionnés par le mercure? Des observations bien faites et répétées peuvent seules, je pense, résoudre cette question importante. »

On voit que Couecou et Senné avaient nettement vu les propriétés antitoxiques de l'opium vis-à-vis du mercure et avaient nettement posé le problème des recherches à faire à ce sujet.

Mais les syphiligraphes qui suivirent ne semblèrent pas avoir eu connaissance de ces travaux et négligèrent de les continuer. Cependant, les plus célèbres d'entre eux nous ont laissé des formules où entre l'extrait thébaïque.

Les fameuses pilules de Ricord ont la formule suivante :

Protoiodure de mercure	} a.a. 0 gr. 05
Thridace.	
Poudre de belladone	
Extrait thébaïque	0 gr. 01

pour une pilule.

Ou la suivante :

Proto-iodure de mercure.	0 gr. 05
Extrait thébaïque	0 gr. 01
Extrait de gaïac	0 gr. 02

Celles de Dupuytren non moins fameuses contiennent :

Sublimé	1 centigramme
Extrait d'opium	2 centigrammes
Extrait de gaïac	4 centigrammes

Larrey formulait ainsi son sirop antivénérien :

Sirop dépuratif de Larrey	500 grammes
Sublimé corrosif	a. a. 0 gr. 25
Hydrochlorate d'ammoniaque	
Extrait aqueux d'opium . . .	

Au milieu du siècle, Rodet s'occupant de la cure par l'opium à hautes doses d'accidents que lui, uniciste, croyait syphilitiques, mais qui ne l'étaient probablement pas toujours, nous dit :

1° Que ce remède uni au mercure pour combattre les ulcères malins syphilitiques, est un puissant auxiliaire ;

2° Qu'il guérit souvent les ulcères de ce genre lorsque le mercure a été déjà et vainement employé ;

3° Que, pour lui, c'est à tort que l'on a voulu faire de l'opium un succédané du mercure. Dans la syphilis constitutionnelle, il est utile « comme correctif des spécifiques puissants auxquels on l'associe », mais il ne doit être employé alors qu'à petite dose.

Ce mot petite dose demande une explication.

Rodet, en effet, avait essayé un traitement par l'opium comportant des doses croissantes d'extrait thébaïque et

allant jusqu'à 1 gramme et plus par jour. On comprend que pour lui 5 centigrammes ou 1 décigramme d'extrait d'opium dans une pilule fût une bien petite dose.

Eisenmann dit dans un article sur les médicaments composés : « Vous savez enfin que l'oxyde rouge de mercure associé à l'opium fut souvent employé dans la syphilis et que beaucoup de praticiens n'ajoutaient l'opium que dans le but de prévenir la salivation. » Il ajoute : « Le bichlorure gagne également en vertu thérapeutique et perd de sa toxicité l'orsqu'il est associé à l'opium. Videkind et le professeur Bartels l'avaient déjà observé, et je crois l'avoir vu moi-même à plusieurs reprises. »

Dujardin-Baumez, à propos du protoiodure a vu que « la tolérance buccale et stomacale sont variables, mais qu'il est rare qu'on n'arrive pas à faire tolérer 5 centigrammes à 1 décigramme de protoiodure en l'associant à l'opium. »

De même Fonssagrivès dans le *Dictionnaire en 100 volumes*, nous dit à l'article OPIUM :

« J'ai obtenu, pour mon compte, de l'association de l'opium et du mercure des résultats que le mercure seul avait été inhabile à me donner. Mais, c'est surtout contre les ulcères vénériens rebelles qu'on peut attendre les meilleurs résultats de l'emploi de l'opium. »

Plus loin, tout en reconnaissant que l'opium associé au mercure (*connubium com mercurio*) a une action corrective des plus utiles, il déconseille de l'employer seul. Plus loin encore, il nous dit : « De même aussi l'action du sublimé paraît-elle singulièrement plus efficace quand on lui adjoint de petites quantités d'opium dans le traitement de la syphilis. »

Actuellement, Fournier et Mauriac continuent à employer l'opium dans les pilules mercurielles, mais ils ne le font que pour assurer la tolérance stomacale.

Fournier propose de substituer aux anciennes pilules de Dupuytren qui contenaient 2 centigrammes d'extrait d'opium, la formule suivante où il supprime complètement le gaïac :

Bichlorure de mercure	} aa. 1 centigramme
Extrait d'opium. . . .	

ajoutant que cette dose lui a toujours paru suffisante pour la visée que l'on poursuit, c'est-à-dire la tolérance stomacale du sublimé.

Il restreint de même à 1 centigramme la dose d'extrait thébaïque dans sa formule de pilule de protoiodure.

Ce faisant, il est conséquent avec lui-même, car il dénie tout rôle curatif à l'opium et dit :

« Quel avantage y aurait-il à l'associer indéfiniment au mercure pour toute la durée du traitement ? Qu'on le prescrive au début pour assurer la tolérance. Mais la tolérance assurée il n'est plus utile, nuisible même. Je le supprime pour ma part dès que je crois n'en avoir plus besoin, quitte à le reprendre si l'indication s'en impose de nouveau.

Mauriac reconnaît l'utilité de l'opium et nous dit :

« On associe généralement l'opium aux préparations pilulaires des différents composés hydrargyriques afin d'atténuer leur action irritante sur l'estomac et les intestins. Il est essentiel au début pour assurer la tolérance ; plus tard on peut s'en passer. Il est vrai qu'au bout de quelques jours à la dose de 1, 2 ou même 4 centigrammes,

l'économie y est tellement habituée qu'il agit comme un excipient inerte.

Nombreuses sont les formules d'injections hypodermiques où la morphine est associée à différents sels de mercure ; mais, nous devons le reconnaître, la plupart des auteurs n'ont mis de la morphine dans leurs formules que dans le but d'atténuer la douleur généralement très vive que causent les injections de sels hydrargiriques.

Par le rapide exposé de l'historique de la question, on a pu voir que si beaucoup de médecins se sont rendu compte de l'action corrective de l'opium à l'égard des mercuriaux, si beaucoup ont reconnu son action adjuvante dans le traitement de la syphilis, aucun expérimentateur n'a encore essayé, par des expériences précises, de mesurer, expliquer et déterminer cette action. Nous avons voulu tenter d'élucider une des faces de la question : l'action corrective de la morphine à l'égard de la toxicité des mercuriaux. Nous avons fait plusieurs séries d'expériences pour déterminer les doses actives de morphine et pour rechercher si le rôle de cette substance sur l'élimination pouvait expliquer son action favorable.

Pressé par la loi militaire de finir nos études, nous sommes obligé de laisser à un autre l'étude, chez l'homme, des propriétés si curieuses de la morphine que nous croyons avoir mises en lumière et, en particulier, de l'application à la clinique du résultat de nos recherches.

CHAPITRE PREMIER

SOLUTIONS ET PROCÉDÉS EMPLOYÉS

On sait que lorsque l'on étudie les doses toxiques d'une substance, c'est-à-dire la dose capable de tuer 1 kilogramme de matière vivante, on peut observer : 1° une intoxication aiguë, c'est-à-dire l'intoxication qui amène la mort la plus rapide de l'animal pour une forte dose de substance toxique ; 2° une intoxication subaiguë, c'est-à-dire n'amenant la mort que beaucoup plus lentement ; 3° une intoxication lente n'amenant la mort qu'au bout de plusieurs semaines. Enfin, il y a lieu dans certains cas d'étudier l'intoxication chronique. On appelle dose minima amenant une des intoxications une dose telle que, augmentée, elle n'amène pas une mort sensiblement plus rapide, mais qui, diminuée, n'amène la mort qu'avec un long retard.

Nous allons exposer dans ce chapitre les expériences que nous avons faites pour déterminer quelles étaient les doses minima de sublimé amenant l'intoxication aiguë et subaiguë, suivant qu'il était ou non associé au chlorhydrate de morphine.

Cette association nous ne la réalisons que physiologi-

quement, c'est-à-dire que nous n'avons jamais donné dans une même solution le sel mercuriel et la morphine.

L'on sait, en effet, que la morphine forme avec les sels d'hydrargyre des sels doubles tels que le chloro-mercurate de morphine, l'iodo-mercurate de morphine, le cyanhydrargyrate de morphine, etc. Comme ces sels pouvaient avoir des propriétés et surtout une toxicité toute différente du sel mercuriel simple, et comme d'autre part nous avons étudié deux de ces sels, le chloro- et l'iodo-mercurate, nous avons toujours administré séparément les deux substances afin que leur action réciproque ne se produisît qu'à l'intérieur de l'organisme.

Ceci nous amène à parler de notre manuel opératoire, de nos solutions et des précautions que nous avons prises pour éviter autant que possible toute chance d'erreur.

Pour être sûrs de la quantité de substance active que nous administrions à nos animaux, nous avons toujours fait des injections hypodermiques. De cette façon, nous connaissions exactement la quantité de substance active absorbée, ce qui n'a pas lieu avec l'ingestion gastrique.

D'autre part, à cause de la nature même de nos recherches, il n'y avait aucun intérêt à employer les injections intra-veineuses qui, difficiles à pratiquer, exigeant des précautions minutieuses et un temps beaucoup plus long, n'auraient rien apporté de plus à notre démonstration.

Pourtant lorsque nous prévoyons que nous aurions à faire une longue suite d'injections, nous avons intérêt à ménager le plus possible notre place, et afin de réserver de l'espace pour les injections de sublimé ou de chloro-albuminate de mercure, nous avons eu recours aux injections intra-trachéales pour les injections de morphine.

L'injection était faite avec une aiguille de gros calibre, capable de traverser les cartilages.

Le lieu le plus souvent choisi était situé à 1 cm. 50 environ au-dessus de la fourchette du sternum. En cet endroit, il est en effet facile, à mon aide de saisir la trachée et de l'immobiliser en la poussant d'arrière en avant contre le sternum.

Nous n'avons jamais eu d'accidents, grâce aux précautions antiseptiques prises et, dans deux autopsies faites au lendemain d'injection, nous n'avons pas constaté de lésions irritatives, ni des bronches, ni du tissu pulmonaire.

Solutions. — Dans nos premières expériences, nous avons injecté tout simplement des solutions de sublimé dans de l'eau distillée contenant 0,5 pour 100 de chlorure de sodium par gramme de bichlorure de mercure.

Soit la solution à 2 pour 100.

HgCl^2 2 grammes.

NaCl 50 centigrammes,

Eaudist. bouillie. 100 grammes.

Mais ayant reconnu que, malgré nos précautions, l'injection de solutions aux titres de 2 pour 100 et 3 pour 100 avait amené chez deux de nos sujets des eschares aux points où les injections avaient été faites, nous avons remplacé les solutions de sublimé par celles de chloro-albuminate de mercure qui, en étant tout aussi toxiques, sont beaucoup moins caustiques.

Voici la formule que nous avons employée :

Solution de Courgues :

HgCl ²		1	gramme.
Eau distillée		20	—

Dissoudre. — Filtrer.

Ajouter : Blanc d'œuf n° 1,

dilué dans

Eau distillée		20	grammes.
---------------	-----------	----	----------

Agiter le précipité et ajouter la solution suivante :

Chlorure de sodium		2	grammes.
Eau distil. bouillie		40	—

Agiter le mélange, filtrer, peser le filtratum et ajouter de l'eau distillée pour parfaire à 100 grammes.

L'on obtient un liquide opalin un peu visqueux, dont 1 centimètre cube contient 1 centigramme de chloro-albuminate de mercure.

Nous ne nous sommes pas servi de solution d'un titre supérieur à 2 pour 100 et n'avons jamais injecté plus de 2 centimètres cubes au même point.

Nos solutions de morphine étaient simplement faites dans l'eau distillée. Nous remplissions de cette solution filtrée de petits entonnoirs à brome dont le bouchon de verre était remplacé par un tampon de coton et dont l'extrémité inférieure plongeait dans une solution antiseptique.

Une fois les tubes remplis, on les plaçait pendant une heure dans l'étuve à 110 degrés.

Pour se servir des solutions, il suffisait de faire couler, à l'aide du robinet, dans un récipient stérilisé, la quantité de liquide nécessaire à l'expérience.

Grâce à ces précautions, nous n'avons jamais observé dans nos solutions le développement de muscédinées, et, d'autre part, par l'emploi de seringues stérilisables et d'aiguilles de platine iridié, nous n'avons jamais eu d'abcès aux points d'injection.

Les injections étaient poussées dans le tissu sous-cutané de l'abdomen, des flancs et des cuisses.

En général, lorsqu'un lapin recevait simultanément de la morphine et du mercure, les deux injections étaient faites de chaque côté du corps.

Toxicité du sublimé. — Nous retrouverons à chaque instant dans les pages qui suivent les mots intoxication aiguë, subaiguë ou lente. Voyons ce que représentent ces mots pour le sublimé et chez le lapin, notre animal d'expérience.

Par injection hypodermique :

L'intoxication aiguë est produite en 15 à 24 heures par une dose de 0,02 par kilogramme.

L'intoxication subaiguë est produite en 2 ou 3 jours par une dose de 0,01 par kilogramme.

L'intoxication lente est produite en 10 à 15 jours par une dose de 0,005 par kilogramme.

Au-dessous de ces doses, l'injection quotidienne de sublimé n'amène aucun accident.

CHAPITRE II

INTOXICATION AIGÜE, SUBAIGÜE ET LENTE

Ces expériences ont eu pour but de reconnaître si la morphine atténuait le pouvoir toxique du sublimé donné à haute dose; par exemple, de voir si la mort était retardée dans l'intoxication aiguë par l'administration simultanée de morphine.

Première série d'expériences :

Exp. I. — 14 avril 1899. — Lapin de 1 kg. 375.

Reçoit 0,02 de sublimé par kilogramme, c'est-à-dire $1.375 \times 0,02 = 0 \text{ gr. } 0,275$.

C'est-à-dire 275 milligrammes de sublimé ainsi répartis :

1 centimètre cube de la solution. 2 pour 100.

1 centimètre cube et demi de la solution 0,5 pour 100.

L'injection est faite à 2 heures de l'après-midi.

A 6 heures, les yeux perdent leur vivacité; les oreilles tombent,

Le lendemain, 15 avril, reste couché dans un coin de sa cage, à 10 heures du matin meurt.

A l'autopsie, le foie et la rate sont congestionnés, mais rien à l'intestin, au poumon, à l'estomac ni au cœur.

Exp. II. — 14 avril. — Lapin de 1 kg. 300.

Reçoit comme le précédent 0,02 de sublimé par kilogramme, c'est-à-dire 0 gr. 026, soit :

1 centimètre cube de la solution à 0,2 pour 100.

1 — — — — 0,05 —

1 — — — — 0,001 —

Il reçoit en outre 0 gr. 005 de chlorhydrate de morphine, soit moins de 0 kg. 005 par kilogramme.

15 avril. — Un peu somnolent. Albumine dans l'urine. Ne mange pas.

16 avril. — Mange bien.

17 avril. — Diarrhée.

19 avril. — Mort.

A l'autopsie, mêmes signes négatifs que pour le lapin de l'expérience n° 1.

Ainsi, la mort a été retardée de quatre jours sous l'influence de 0 gr. 01 de chlorhydrate de morphine et l'intoxication d'aiguë est devenue subaiguë.

Les expériences suivantes variées quant aux doses injectées, conduisent aux mêmes conclusions.

Exp. III. — 4 mai 1899. — 10 heures matin. — Lapin, 1 kg. 250.

Reçoit 0,02 de sublimé par kilogramme, soit 0 gr. 025 de sublimé.

On lui injecte :

1 centimètre cube de la solution de sublimé à 2 0/0

1 — — — — à 0,5 —

5 mai. — Mort à 5 heures, soit trente et une heures après l'injection.

Légère ulcération à la bouche.

Exp. IV. — 4 mai. — Lapin de 1 kilogramme.

Reçoit 1 centimètre cube de la solution de sublimé à 0,02, c'est-à-dire 0,02 par kilogramme.

Plus 1 centimètre cube de la solution de chlorhydrate de morphine à 0,5 pour 100.

C'est-à-dire 0,005 par kilogramme.

5 mai. — Albumine dans l'urine.

6 mai. — Mort à 5 heures du soir, soit avec un retard de un jour sur le témoin, mais il faut faire remarquer qu'il s'agissait de jeunes lapins ne présentant pas beaucoup de résistance à l'intoxication mercurielle.

En effet, comme l'a fait remarquer M. Merget dans son livre sur le mercure, l'âge du sujet influe énormément sur la résistance au mercure, de même aussi que la taille de l'animal.

Dans une même espèce, les sujets âgés résistent mieux que les jeunes et, de deux espèces, celle qui possède la plus grande taille résiste mieux que l'autre.

Exp. V. — 17 mai 1809, 2 heures. — Lapin de 1 kg. 100.

Reçoit 3 centigrammes par kilogramme, soit :

1 centimètre cube de la solution à . . .	3 0/0
1 — — — — —	0,3 —

18 mai. — Urines fortement mercurielles. Albumine, diarrhée.

Mort à 3 heures.

Exp. VI. — 17 mai. — Lapin de 1 kg. 250.

Reçoit 0 gr. 03 de sublimé par kilogramme, soit :

1 centimètre cube de la solution à .	3 0/0
1 — — — — —	3
	400

Plus 1/2 centimètre cube de la solution à 0,5 0/0 de chlorhydrate de morphine, c'est-à-dire moins de 0,005 par kilogramme.

18 mai. — Diarrhée. Pupilles contractées. Pas d'albumine. Mercure dans l'urine.

19 mai. — La diarrhée cesse. Peu de mercure dans l'urine, beaucoup dans les selles.

24 mai. — Mort, soit six jours après le témoin. Rien au foie ni dans aucun organe.

Les expériences suivantes ont été faites sans témoins, le fait que des doses de sublimé supérieures à 0 gr. 02 provoquait l'intoxication aiguë, c'est-à-dire la mort en vingt-quatre heures, ayant été bien établi, tant par de précédents expérimentateurs que par les trois expériences ci-dessus.

Exp. VII. — 15 mai. — Lapin de 2 kg. 250.

Reçoit 0,02 HgCl² par kilogramme, soit :

2 centimètres cubes de la solution à .	2 0/0
1 — — — — —	0,5 0/0

Plus 1 centimètre cube de la solution de chlorhydrate de morphine à 0,5, soit moins de 0,0025 par kilogramme.

16 mai. — Albumine. Diarrhée.

17 mai. — Albumine. Diarrhée.

19 mai. — Mort à 5 heures soir.

A l'autopsie, on trouve le rein congestionné ainsi que le foie. Point d'ulcérations buccales.

Exp. VIII. — Lapin de 1 kg. 400.

30 juin. — Reçoit 0,04 de chloro-albuminate de mercure et 0,02 chlorhydrate de morphine.

1 juillet. — — 0,03 chlorhydrate de morphine. — Albumine.

2 juillet. — Mort à 8 heures.

Le foie congestionné, dégénéré. Pas d'ulcérations intestinales ni buccales. Le foie contient beaucoup de mercure.

Ainsi qu'on le voit par l'étude des huit expériences précédentes, l'adjonction de morphine, à une dose rapidement mortelle de sublimé, retarde la mort de plusieurs jours.

De plus, on voit que la quantité de morphine injectée importe peu et que la mort est moins retardée par une très forte dose de morphine que par une petite.

La morphine a donc une action corrective réelle, puisque la mort a toujours été retardée. Mais il semble qu'avec de fortes doses de sublimé, données d'emblée, il y ait un certain retard dans la mort, que l'on ne peut dépasser. Et, quelle que soit la quantité de morphine que l'on donne, il ne paraît pas qu'on puisse augmenter ce retard. Ce fait sera expliqué par les expériences suivantes.

Deuxième Série. — Doses croissantes de sublimé avec ou sans morphine.

Les expériences de doses croissantes de sublimé ont été faites pour étudier les doses minima amenant des signes d'intoxication et la mort:

1^o Dans l'intoxication par le sublimé pur;

2^o Dans les cas où le sublimé est associé à la morphine.

Exp. IX. — 15 mai. — Lapin de 2 kg. 500.

15 mai. — Injection de 0,005 de HgCl^2

17 mai. — Injection de 0,007 de HgCl^2

20 mai. — Injection de 0,01. Diarrhée albumine.

28 mai. — Injection de 0,012 de HgCl^2

30 mai. — Injection de 0,015 de HgCl^2

4 juin. — Injection de 0,017. Ulcérations buccales.

9 juin. — Injection de 0,02 de HgCl^2

10 juin. — Mort, poids, 2,225.

Foie en dégénérescence graisseuse. Rein altéré.

Ulcérations intestinales et buccales.

Les doses de 0,005 et 0,007 n'ont point amené de signes d'intoxication : avec la dose de 0,01 c'est-à-dire 0,004 par kilogramme, on commence à observer les premiers phénomènes d'intoxication. La mort arrive avec une dose de 0,02 pour un poids de 2 kg. 225 c'est-à-dire 0,009 par kilogramme.

La perte de poids $2 \text{ kg. } 500 - 2,225 = 0,275$ a été considérable : plus du $\frac{1}{8}$ du poids de l'animal.

Exp. X. — Lapin de 3 kg. 50.

15 mai. — 0,007 HgCl^2 par kilogramme plus 0,005 chlorhydrate de morphine en injection trachéale par kilogramme.

17 mai. — 0,01 HgCl^2 par kilogramme plus 0,005 chlorhydrate de morphine en injection trachéale par kilogramme.

20 mai. — 0,012 HgCl^2 par kilogramme plus 0,005 chlorhydrate de morphine en injection trachéale par kilogramme.

28 mai. — 0,015 HgCl^2 par kilogramme plus 0,005 chlorhydrate de morphine en injection trachéale par kilogramme.

30 mai — 0,017 HgCl^2 par kilogramme plus 0,005 chlorhydrate de morphine en injection trachéale par kilogramme.

4 juin. — 0,02. Diarrhée albumine, plus 0,005 chlorhydrate de morphine en injection trachéale par kilogramme.

9 juin. — 0,023 HgCl^2 par kilogramme plus 0,005 chlorhydrate de morphine en injection trachéale par kilogramme.

13 juin. — 0,025 HgCl^2 par kilogramme plus 0,005 chlorhydrate de morphine en injection trachéale par kilogramme.

17 juin. — 0,03 HgCl^2 par kilogramme plus 0,005 chlorhydrate de morphine en injection trachéale par kilogramme.

22 juin. — 0,035 HgCl^2 par kilogramme plus 0,005 chlorhydrate de morphine en injection trachéale par kilogramme.

25 juin. — Mort. — Poids, 2 kg. 850.

Une dose de 0,007 par kilogramme amène des signes d'intoxication.

Mort avec 0,015 par kilogramme.

La perte de poids a été de 200 grammes en quarante jours, soit $1/5$ du poids de l'animal.

A l'autopsie, rien à l'estomac ni à l'intestin. Le foie et les reins légèrement dégénérés.

On voit que la mort chez ce lapin n'est arrivée qu'avec une dose de 0,015 de HgCl^2 par kilogramme et qu'elle

n'est survenue que quinze jours après celle du témoin.

Exp. XI. — Lapin de 2 kg. 80.

1^{er} juin. — 0,003 HgCl² par kilogramme.

3 juin. — 0,005 HgCl² par kilogramme.

6 juin. — 0,006 HgCl² par kilogramme. Diarrhée albumine.

9 juin. — 0,008 HgCl² par kilogramme.

12 juin. — 0,01 HgCl² par kilogramme.

12 juin. — Mort, 1 kg. 810 grammes.

Autopsie. Ulcérations buccales, intestinales. Foie en dégénérescence graisseuse. Rein congestionné.

Perte de poids 2,080 — 1,810 = 0,270 grammes, soit 1/7 du poids initial.

Signes d'intoxication avec 0,006 par kilogramme et mort après 0,01.

Exp. XII. — Lapin de 2 kg. 600.

1^{er} juin. — 0,003 HgCl² par kilogramme, plus 0,005 chlorhydrate de morphine par kilogramme.

3 juin. — 0,005 HgCl² par kilogramme, plus 0,005 chlorhydrate de morphine par kilogramme.

6 juin. — 0,006 HgCl² par kilogramme, plus 0,005 chlorhydrate de morphine par kilogramme.

9 juin. — 0,008. Diarrhée albumine, 0,005 chlorhydrate de morphine par kilogramme.

12 juin. — 0,01 HgCl² par kilogramme, plus 0,007 chlorhydrate de morphine par kilogramme.

16 juin. — 0,012 HgCl² par kilogramme, plus 0,007 chlorhydrate de morphine par kilogramme.

18 juin. — 0,015 HgCl² par kilogramme, plus 0,007 chlorhydrate de morphine par kilogramme.

21 juin. — Mort. Poids, 2 kg. 520.

Perte de poids de 80 grammes. Signes d'intoxication amenés par 0,008 et mort par 0,015 par kilogramme.

Ces quatre expériences nous montrent que la dose minima suffisante pour tuer un lapin est de 0,01 par kilogramme. Si l'on donne de la morphine, la dose minima nécessaire pour tuer un lapin est de 0,014 à 0,015 de sublimé suivant la dose de morphine ajoutée.

Il est à remarquer que nous n'avons eu presque pas de lésions du tube digestif dans les cas d'administration de morphine et en particulier, que les ulcérations buccales constantes dans l'intoxication du sublimé pur ou constamment fait défaut avec la morphine.

Ainsi, nous avons vu qu'une dose de 0,02 de sublimé ne produit plus une intoxication aiguë si elle est donnée en même temps qu'une petite dose de chlorhydrate de morphine.

D'autre part, la dose minima de sublimé suffisante pour tuer un lapin qui est de 0,009 à 0,01 par kilogramme doit être élevée à 0,15 si on lui associe de la morphine.

De même, la dose de 0,006 par kilogramme qui amène des phénomènes d'intoxication, injectée pure, n'en produit plus si on y joint 0,005 de chlorhydrate de morphine.

On voit nettement par ces expériences que la toxicité du sublimé ou plutôt du chloro-albuminate de mercure est fortement abaissée par l'adjonction de morphine.

Troisième série. — Doses répétées de sublimé.

Les expériences suivantes ont eu pour but d'étudier les doses de sublimé qui, habituellement, amènent une intoxication lente, mais qui, souvent répétées, tuent assez

rapidement l'animal en expérience. Les doses ont été étudiées seules et associées à des doses variables de morphine.

Exp. XIII. — Lapin de 1 kg. 400.

16 mai. — Reçoit 0,005 HgCl² par kilogramme.

17 mai. — Reçoit 0,005 HgCl² par kilogramme.

19 mai. — Reçoit 0,005 HgCl² par kilogramme.

12 mai. — Reçoit 0,005 HgCl² par kilogramme.

Diarrhée.

23 mai. — Reçoit 0,005 HgCl² par kilogramme.

25 mai. — Reçoit 0,005 HgCl² par kilogramme. Pèse 1 kg. 260.

27 mai. — Reçoit 0,005 HgCl² par kilogramme.

28 mai. — Meurt. Poids, 1 kg. 220.

A l'autopsie, ulcérations buccales. Intestin congestionné. Foie dégénéré. Rien au rein.

Mort après la huitième injection de 0,005 HgCl² et le douzième jour de l'expérience. Il avait présenté des signes d'intoxication dès la troisième injection et le cinquième jour.

Avait perdu en poids 180 grammes.

Exp. XIV. — Lapin de 1 gr. 060.

16 mai, — Reçoit 0,005 HgCl² par kilogramme. Plus 0,005 chlorhydrate de morphine par kilogramme dans la trachée.

17 mai. — Reçoit 0,005 HgCl² par kilogramme. Plus 0,005 chlorhydrate de morphine par kilogramme dans la trachée.

19 mai. — Reçoit 0,005 HgCl² par kilogramme. Plus 0,005 chlorhydrate de morphine par kilogramme dans la trachée.

21 mai. — Reçoit 0,005 HgCl^2 par kilogramme, plus 0,005 chlorhydrate de morphine par kilogramme dans la trachée.

22 mai. — Reçoit 0,005 HgCl^2 par kilogramme, plus 0,005 chlorhydrate de morphine par kilogramme dans la trachée.

23 mai. — Reçoit 0,005 HgCl^2 par kilogramme, plus 0,005 chlorhydrate de morphine par kilogramme dans la trachée

25 mai. — Reçoit 0,005 HgCl^2 par kilogramme, plus 0,005 chlorhydrate de morphine par kilogramme dans la trachée. Pèse 1 kg. 120.

27 mai. — Reçoit 0,005 HgCl^2 par kilogramme, plus 0,005 chlorhydrate de morphine par kilogramme dans la trachée.

29 mai. — Pèse 1 kg. 130.

Vivait encore quinze jours après et avait augmenté de poids.

On voit que ce lapin a reçu comme le précédent une dose souvent répétée de 0,005 de HgCl^2 , mais il a reçu en plus chaque fois 0,005 de chlorhydrate de morphine qui, non seulement lui ont permis de ne pas être intoxiqué par le sublimé, mais encore de prendre du poids. Ce lapin n'a été malade à aucun moment de l'expérience.

Exp. XV. — Lapin de 3 kg. 270.

12 juin. — Reçoit 0,007 par kilogramme de HgCl^2 sous forme de chloro-albuminate de mercure.

14 juin. — Reçoit 0,007 par kilogramme de HgCl^2 .

16 juin. — Reçoit 0,007 par kilogramme de HgCl^2 .

19 juin. — Reçoit 0,007 par kilogramme de HgCl^2 .

20 juin. — Mort. 3 kg. 10.

Lésions buccales et intestinales. Foie congestionné. A perdu 250 grammes en dix jours.

Exp. XVI. — Lapin de 1 kg. 860.

12 juin. — Reçoit 0,007 par kilogramme de Hg Cl^2 , plus 0,004 de chlorhydrate de morphine par kilogramme.

14 juin. — Reçoit 0,007 par kilogramme de Hg Cl^2 , plus 0,005 de chlorhydrate de morphine par kilogramme.

16 juin. — Reçoit 0,007 par kilogramme de Hg Cl^2 , plus 0,008 de chlorhydrate de morphine par kilogramme.

19 juin. — Reçoit 0,007 par kilogramme de Hg Cl^2 , plus 0,007 de chlorhydrate de morphine par kilogramme.

20 juin. — Reçoit 0,007 par kilogramme de Hg Cl^2 , plus 0,007 de chlorhydrate de morphine par kilogramme. pèse 1 kg. 840.

21 juin. — Reçoit 0,007 par kilogramme de Hg Cl^2 , plus 0,007 de chlorhydrate de morphine par kilogramme.

23 juin. — Reçoit 0,007 par kilogramme de Hg Cl^2 , plus 0,007 de chlorhydrate de morphine par kilogramme.

25 juin. — Reçoit 0,007 par kilogramme de Hg Cl^2 , plus 0,007 de chlorhydrate de morphine par kilogramme.

26 juin. — Poids 1 kgr 820, soit 40 grammes en moins.

Rien à la bouche. Lésions habituelles au foie et au rein.

On voit que ce lapin a reçu six injections de 0,007 par kilogramme et des doses de morphine atteignant rapidement 0,007. Ainsi que le montre la comparaison des deux expériences précédentes, on voit que le premier n'a reçu que quatre injections et est mort au huitième jour d'expérimentation après avoir perdu 260 grammes, soit $\frac{1}{9}$ de son poids, tandis que le second n'est mort qu'après la septième injection et après n'avoir perdu que 40 grammes.

Exp. XVII. — Injection de 0,01 par kilogramme.
Lapin de 1 kg. 490.

13 juin. — Reçoit 0,01 de chloro-albuminate de Hg.

14 juin. — Reçoit 0,01 de chloro-albuminate de Hg.
Diarrhée.

16 juin. — Reçoit 0,01 de chloro-albuminate de Hg.

18 juin. — Mort.

Poids 1 kg. 350, soit 140 grammes de perte.

Exp. XVIII. — 0,01 sublimé et 0,01 chlorhydrate de morphine.

Lapin de 1 kg. 500.

13 juin. — Reçoit 0,01 par kilogramme plus 0,01 par kilogramme de chlorhydrate de morphine.

14 juin. — Reçoit 0,01 par kilogramme, plus 0,01 par kilogramme de chlorhydrate de morphine.

16 juin. — Reçoit 0,01 par kilogramme plus 0,01 par kilogramme de chlorhydrate de morphine. Diarrhée.

18 juin. — Poids 1 kg. 440, soit 60 grammes de perte de poids, phénomènes d'intoxication.

30 juin. — Pèse 1 kg. 510. Bien portant. Le mercure a disparu des urines et des selles.

On voit par la comparaison des deux expériences ci-dessus que trois injections de 0,01 par kilogramme de chloro-albuminate de mercure amènent la mort en cinq jours, mais que si l'on associe à ces injections une dose égale de chlorhydrate de morphine, on voit que ces doses, tout en étant toxiques puisqu'elles amènent la diarrhée et une perte sensible de poids ne produisent pas des lésions suffisamment graves pour amener la mort du sujet qui recouvre peu à peu la santé et reprend rapidement le poids qu'il avait perdu.

En résumé :

1° La dose de 0,005 de chloro-albuminate de mercure associé à 0,005 de chlorhydrate de morphine est supportée indéfiniment et permet à l'animal de prendre du poids.

2° La dose de 0,007 finit par être mortelle si elle est longtemps répétée.

3° La dose de 0,01 peut être donnée deux ou trois fois sans amener de lésions mortelles.

En somme, nous pouvons résumer nos expériences dans le tableau suivant.

SUBLIMÉ DOSES INJECTÉES	0,03 par kilog.	0,02 par kilog.	0,01 par kilog.	0,007 par kilog.	0,005 par kilog.
Sans morphine.	Mort en 15 heures.	Mort en 24 heures.	Dose unique, mort en 8 jours. Doses répétées mort après la 3 ^e .	Mort après 4 in- jections.	Mort après 8 in- jections.
Avec morphine.	Mort en 2 jours.	Mort en 3 à 4 jours.	Unique, pas de lésion. 3 fois répétée, pas de mort. Mort à la 5 ^e injection	Mort après 6 in- jections.	8 injec- tions permettent une aug- mentation de poids.

CHAPITRE III

ÉTUDE DES DOSES CROISSANTES DE MORPHINE

Quatrième série d'expériences. — Nous avons vu par les expériences IX et XI que la mort arrivait lorsque à la suite de doses croissantes, on était arrivé à donner 0,01 de sublimé par kilogramme, et qu'en donnant de la morphine on pouvait pousser les doses jusqu'à 0,015.

Les expériences suivantes ont pour but d'étudier l'action des doses croissantes de morphine données en même temps que des doses croissantes de sublimé.

Exp. XIX. — Lapin 2 kg. 900.

6 mai. — Injection de 0,003 de chloro-albuminate de mercure par kilogramme, et 0,003 de chlorhydrate de morphine en injections trachéales.

9 mai. — Injections de 0,005 de chloro-albuminate de mercure par kilogramme, et 0,005 de chlorhydrate de morphine.

12 mai. — Injections de 0,006 de chloro-albuminate de mercure par kilogramme, et 0,006 de chlorhydrate de morphine.

15 mai. — Injections de 0,008 de chloro-albuminate de mercure par kilogramme, et 0,008 de chlorhydrate de morphine.

18 mai. — Injections de 0,01 de chloro-albuminate de

mercure par kilogramme, et 0,01 de chlorhydrate de morphine.

21 mai. — Injections de 0,012 de chloro-albuminate de mercure par kilogramme, et 0,012 de chlorhydrate de morphine.

25 mai. — Injections de 0,015 de chloro-albuminate de mercure par kilogramme, et 0,015 de chlorhydrate de morphine.

28 mai. — Injections de 0,018 de chloro-albuminate de mercure par kilogramme, et 0,018 de chlorhydrate de morphine.

30 mai. — Mort. — Poids, 2 kg. 790.

Lésions habituelles, point d'ulcérations buccales ni intestinales.

Exp. XX. — Lapin 1 kg. 840, reçoit :

9 mai. — 0.003 HgCl^2 par kilogramme, plus 0,003 chlorhydrate de morphine.

12 mai. — 0.005 HgCl^2 par kilogramme, plus 0,003 chlorhydrate de morphine.

15 mai. — 0.006 HgCl^2 par kilogramme, plus 0,005 chlorhydrate de morphine.

18 mai. — 0.007 HgCl^2 par kilogramme, plus 0,007 chlorhydrate de morphine.

21 mai. — 0.008 HgCl^2 par kilogramme, plus 0,007 chlorhydrate de morphine.

23 mai. — 0.01 HgCl^2 par kilogramme, plus 0,007 chlorhydrate de morphine.

25 mai. — 0.012 HgCl^2 par kilogramme, plus 0,01 chlorhydrate de morphine.

28 mai. — 0.015 HgCl^2 par kilogramme, plus 0,01 chlorhydrate de morphine.

30 mai. — 0,017 HgCl^2 par kilogramme, plus 0,012 chlorhydrate de morphine.

1^{er} juin. — Mort. — Poids 1 kg 710, soit 130 grammes de moins, ulcérations intestinales, rien à la bouche.

Exp. XXI. — Lapin 2 kg. 630. Reçoit :

9 juin. — 0,003 de HgCl^2 . plus 0,01 chlorhydrate de morphine par kilogramme.

12 juin. — 0,004 de HgCl^2 , plus 0,012 chlorhydrate de morphine par kilogramme.

15 juin. — 0,008 de HgCl^2 , plus 0,015, albumine.

17 juin. — 0,01 de HgCl^2 , plus 0,017, diarrhée.

18 juin. — 0,012 de HgCl^2 , plus 0,02, diarrhée.

19 juin. — Mort. — Poids, 2 kg. 460, soit 170 grammes de perte.

Le foie très congestionné contient énormément de mercure. Rien à la bouche. Reins congestionnés.

Ces expériences étaient instructives, car elles montraient que si une forte dose de chlorhydrate de morphine pouvait faire supporter une forte dose de sublimé, elles montraient aussi que cette morphine devait être prise à doses progressives, aussi fûmes-nous amené à faire les expériences suivantes :

Exp. XXII. — Lapin de 1 kg. 730.

20 juin. — Reçoit 0,02 chloro-albuminate de Hg, plus 0,02 chlorhydrate de morphine par kilogramme.

22 juin. — Mort.

Exp. XXIII. — Lapin de 2 kg. 200.

1^{er} juin. — 0,003 chlorhydrate de morphine par kilogramme.

3 juin. — 0,005 chlorhydrate de morphine par kilogramme.

5 juin. — 0,007 chlorhydrate de morphine par kilogramme.

8 juin. — 0,009 chlorhydrate de morphine par kilogramme.

11 juin. — 0,01 chlorhydrate de morphine par kilogramme.

12 juin. — 0,012 chlorhydrate de morphine par kilogramme.

29 juin. — 0,015 chlorhydrate de morphine par kilogramme.

30 juin. — 0,018 chlorhydrate de morphine par kilogramme.

2 juillet. — 0,02, plus 0,018 chloro-albuminate de mercure.

3 juillet. — Diarrhée. — Hg dans les selles, dans l'urine.

4 juillet. — Diarrhée. Hg dans les selles, pas dans l'urine. Pèse 2 kg. 180.

5 juillet. — Moins de diarrhée. Mange.

6 juillet. — Plus de Hg.

7 juillet. — Va bien.

11 juillet. — Pèse 2 kg. 200.

On voit par ces expériences que pour obtenir tout l'effet correctif de la morphine, il faut que l'économie y soit habituée, que la morphine n'agisse presque plus pour son propre compte sur le foie. En effet, on voit dans l'expérience XXII une dose de 0,02 de HgCl_2 associé à 0,02 de chlorhydrate de morphine amener une mort plus rapide que dans l'expérience II.

Dans la première, la mort est arrivée le surlendemain de l'injection, tandis que dans la seconde la mort n'était

arrivée que trois jours après, avec une dose de morphine de 0,005.

L'expérience XIII nous montre que, au contraire, un lapin habitué à de fortes doses de morphine, peut supporter sans mourir une dose de 0,018 de sublimé qui l'aurait tué avec une dose moindre de morphine, puisque avec les doses croissantes la mort arrivait par une injection de 0,015 par kilogramme.

CHAPITRE IV

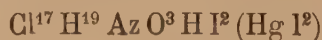
Comme l'ont montré les expériences précédentes, si la morphine a une action si remarquable sur la toxicité du mercure, lorsqu'ils sont donnés séparément, il était naturel de rechercher si cette action persistait lorsqu'on les donnait réunis chimiquement.

Il existe en effet, plusieurs combinaisons de mercure et de morphine. Les plus connues sont : le chloro-mercurate de morphine, l'iodo-mercurate de morphine et le cyanhydrargyrate de morphine.

Nos recherches ont porté sur les deux premiers sels, le chloro-mercurate de morphine.



et l'iodo-mercurate de morphine.



Nous avons fait nos solutions en calculant le titre en Hg Cl^2 et en Hg I^2 , de sorte, que nos expériences sont en tout point comparables à celles où le mercure et la morphine étaient donnés isolément.

1 gramme de chloro-mercurate contient 0,628 de sublimé ou bien 1 gramme de Hg Cl^2 est contenu dans 1 gr. 60 de chloro-mercurate de morphine.

Voici la solution employée :

Chloro-mercurate de morphine.	1 gr. 6
Alcool à 96	10 grammes
Chlorure de sodium	0 gr. 50
Eau distillée bouillie. . . .	100 grammes

On fait bouillir dix minutes pour chasser l'alcool, on filtre et on passe à l'étuve à 110 pour stériliser.

Un centimètre cube correspond à 0,016 de chloro-mercurate de morphine et à 0,01 de Hg Cl^2 .

Exp. XXIV. — Lapin de 1 kg. 750.

30 juin. — Reçoit 0,02 de sublimé par kilogramme, sous forme de chloro-mercurate.

1^{er} juillet. — Diarrhée. — Albumine.

3 juillet. — Meurt.

Exp. XXV. — Lapin 2 kg. 450.

20 juin. — Dose de chloro-mercurate de morphine, représentant 0,003 Hg Cl^2 par kilogramme.

22 juin. — Dose de chloro-mercurate de morphine, représentant 0,005 Hg Cl^2 par kilogramme.

23 juin. — Dose de chloro-mercurate de morphine, représentant 0,007 Hg Cl^2 par kilogramme.

25 juin. — Dose de chloro-mercurate de morphine, représentant 0,01 Hg Cl^2 par kilogramme.

29 juin. — Dose de chloro-mercurate de morphine, représentant 0,012 Hg Cl^2 par kilogramme.

1^{er} juillet. — Dose de chloro-mercurate de morphine, représentant 0,015 Hg Cl^2 par kilogramme.

3 juillet. — Meurt.

Exp. XXVI. — Lapin 2 kg. 180.

20 juin. — Dose représentant par kilogramme 0,007 de Hg Cl^2 , soit 0,011 de chloro-mercurate de morphine.

22 juin. — Dose représentant par kilogramme 0,007 de Hg Cl^2 , soit 0,011 de chloro-mercurate de morphine.

25 juin. — Dose représentant par kilogramme 0,007 de Hg Cl^2 , soit 0,011 de chloro-mercurate de morphine.

27 juin. — Dose représentant par kilogramme 0,007 de Hg Cl^2 , soit 0,011 de chloro-mercurate de morphine.

30 juin. — Dose représentant par kilogramme 0,007 de Hg Cl^2 , soit 0,011 de chloro-mercurate de morphine.

2 juillet. — Dose représentant par kilogramme 0,007 de Hg Cl^2 , soit 0,011 de chloro-mercurate de morphine, pèse 2 kg. 170.

11 juillet. — Va bien.

On voit que ce lapin a survécu après huit doses de 0,007 de sublimé par kilogramme sous forme de chloro-mercurate de morphine.

Ces expériences semblent être calquées sur celles faites avec des solutions séparées.

On y voit qu'une forte dose du produit donné d'emblée, amène une mort rapide; que par des doses progressives, on peut faire tolérer jusqu'à 0,012 de Hg Cl^2 ; et enfin qu'une dose de 0,007 répétée souvent, n'amène aucun trouble.

De plus, ayant fait préparer des pilules contenant chacune 0,03 d'iodo-mercurate de morphine, deux de nos amis, MM. C... et B..., étudiants en médecine et nous-même, nous avons absorbé depuis le 1^{er} juillet, des doses croissantes de ce produit. Nous avons pu ainsi arriver à absorber 12 centigrammes de iodo-mercurate de morphine sans observer le moindre accident, salivation ou diarrhée.

CHAPITRE V

RECHERCHE DU MERCURE DANS LES URINES ET DANS LES ORGANES.

Il était souvent intéressant de rechercher la présence du mercure, soit dans l'urine ou la bile, soit dans le tissu même du foie ou du rein.

Le mercure y est à l'état de combinaison organo-métallique très stable, tellement stable qu'il faut détruire complètement la matière organique pour arriver à retrouver chimiquement le mercure. Quel que soit le réactif employé, on n'arrive pas, dans une urine mercurielle, à obtenir de précipité, même si le métal y est contenu en proportion telle qu'on puisse le déterminer ensuite quantitativement.

Comme, d'autre part, la chaleur décompose assez facilement les sels de mercure et que ce dernier est très volatil, il faut prendre certaines précautions pour opérer cette destruction.

Nous avons toujours employé la méthode de Frésenius et Babo, mais légèrement modifiée.

Nous prenions, par exemple, 20 centimètres cubes d'urine, celle-ci était concentrée aux trois quarts. On y ajoutait moitié de son poids d'acide chlorhydrique pur et concentré. Le mélange, placé dans une capsule de porcelaine, était mis au bain-marie et l'on y ajoutait peu à peu de

petits cristaux de chlorate de potasse. Il se produit un abondant dégagement de chlore qui, si la température ne dépasse pas 100 degrés, ne contient jamais de vapeur mercurielle. Le contraire a lieu si l'on n'opère pas au bain-marie et si l'on pousse trop le feu.

Lorsque la solution est complètement décolorée, on cesse d'ajouter du chlorate de potasse et on laisse la liqueur s'évaporer à siccité.

On reprend le résidu par l'acide azotique pur et concentré, mais si l'on croit être en présence d'une grande quantité de mercure, on peut le reprendre simplement par l'eau distillée et précipiter le mercure par le sulfhydrate d'ammoniaque. C'est alors ce précipité que l'on reprend par l'acide azotique.

On dessèche la solution azotique, on reprend par l'eau distillée et l'on neutralise exactement par le carbonate de chaux pur. La liqueur, filtrée, est prête pour la recherche du mercure.

Pour la détermination du métal, nous nous sommes servi de deux procédés : 1° la méthode de Merget, par le fil de cuivre et l'azotate d'argent ammoniacal, et 2° la réaction de M. Cazeneuve, c'est-à-dire l'emploi de la phényl-carbazide potassique.

Voici d'abord le procédé de Merget :

On transforme le composé organique du mercure en un sel mercurique soluble par une ébullition pendant quelques minutes de la substance à analyser avec de l'acide azotique pur. La solution d'azotate mercurique ainsi obtenue, doit être légèrement acide. On la verse dans un flacon que l'on remplit à peu près complètement et l'on place deux ou trois fils de cuivre pur, bien décapés, plongeant dans le liquide

et fixés par leur autre extrémité dans l'axe du bouchon ; trente-six heures suffisent pour permettre le dépôt de mercure sur les fils de cuivre et la formation de l'amalgame sur lequel portent les recherches.

On a préparé, d'autre part, une solution concentrée de nitrate d'argent ammoniacal dont on imbibe quelques feuilles de papier blanc non gommé, qu'on laisse ensuite sécher à la chambre noire.

Si, dans un pli de ce papier et le séparant par un double de papier à cigarettes, on place le fil de cuivre sec, on voit au bout de quelque temps un trait noir dû aux vapeurs mercurielles qui, traversant le papier de soie, ont décomposé le nitrate d'argent.

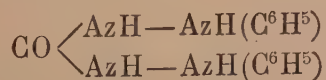
Ce procédé est d'une grande sensibilité, mais il a le grave inconvénient d'être long à employer. De plus, le papier au nitrate d'argent ammoniacal se décompose avec une telle facilité que l'on est constamment obligé d'en préparer de neuf.

Aussi préférons-nous appliquer la méthode de Babo, comme il est dit ci-dessus, à de très petites quantités de matières. Nous reconnaissons le métal grâce à l'emploi de la phényl-carbazide.

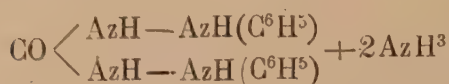
Le phényl-carbazide est une carbamide substituée dérivant de la phénylhydrazine.



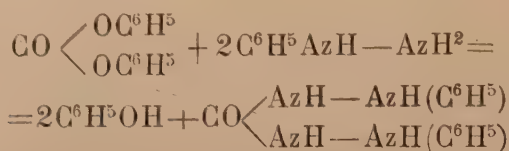
Elle a pour formule :



Elle fut découverte par Curtius, chimiste allemand, qui a décrit sa préparation dans le *Berichte der deutschen Gesellschaft*, en 1896. Il l'a obtenue par l'action de la phénylhydrazine sur l'urée.

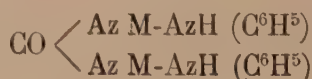


M. Cazeneuve l'a obtenue ensuite en 1899 par réaction du carbonate de phényl sur le phénylhydrazine.



M. Cazeneuve a identifié son produit avec celui obtenu par Curtius. Il a étudié les principales réactions de cette phénylcarbazine, notamment les produits résultant de sa combinaison avec les métaux.

M. Cazeneuve pense qu'il s'agit là de véritables sels qui se formeraient par substitution dans le phényl-carbazine de l'H lié à l'Az voisin du CO par un métal et qu'on peut attribuer à ces composés la formule :



Parmi ces sels, quelques-uns sont colorés et leur pouvoir colorant est tellement considérable qu'il résiste à une grande dilution.

De plus, les colorations variant avec le métal, sont spécifiques pour quelques métaux. En particulier, la phényl-carbazide donne avec les sels de mercure un sel coloré en bleu violet qui permet de reconnaître la présence du mercure dans des solutions extrêmement diluées.

Pour faire les recherches que nous allons décrire, M. Cazeneuve nous a remis le sel sodique de la phényl-carbazide, produit solide, pulvérulent, coloré en rouge brun et soluble dans l'eau distillée. Sa solution concentrée est rouge sang.

En versant cette solution dans une solution d'un sel de mercure, il se produit une double décomposition avec formation du sel de mercure correspondant. Ce sel de mercure précipite lentement, il est coloré en bleu violet absolument caractéristique du mercure. Le cuivre donne bien une réaction lie de vin ou fraise écrasée, mais celle-ci disparaît par l'addition d'une goutte d'acide acétique, ce qui n'a pas lieu avec le mercure.

Lorsque la quantité de mercure était trop petite pour que la réaction se fit dans un tube à essai, nous employions la méthode de la goutte, c'est-à-dire que nous placions côte à côte sur une soucoupe de porcelaine blanche une goutte de la liqueur à essayer et une goutte du réactif. A l'aide d'un fil de platine on réunit les deux gouttes. On voit alors le réactif se diriger lentement vers la goutte blanche et y pénétrer. Si la liqueur contient du mercure, on voit le liquide rouge passer au violet et au bleu au fur à mesure qu'il s'avance. Souvent la variation de couleurs est très peu sensible, mais grâce à la présence du reste de la goutte de réactif qui n'a pas viré, on peut par comparai-

son, reconnaître facilement le changement de couleur, si faible soit-il.

Dans ce cas nous usions d'un artifice qui rendait la réaction plus facile à apprécier. Etirant vivement au tube de verre nous obtenons un fil de verre creux que nous cassons en petits morceaux de 10 centimètres de longueur. Plongeant une des extrémités dans la liqueur à essayer, on en faisait monter un peu par capillarité. On faisait ensuite monter un peu de réactif étendu. Au point de rencontre des deux liquides se formait une légère colonne bleue contrastant avec le reste rouge du réactif.

Nous sommes aussi arrivé à déceler le mercure dans des solutions au 1/10.000.000, c'est-à-dire de 0 gr. 1 de sublimé par mètre cube.

En employant toujours le même poids de matière, la même quantité de réactifs, nous étions arrivé par comparaison avec des solutions de titre connus et, par comparaison avec la méthode de Merget, à nous rendre compte assez exactement de la proportion de mercure par le seul examen, la teinte obtenue après la réaction.

Mais la condition essentielle pour obtenir la réaction était de bien détruire la combinaison organique mercurielle.

En effet, si les chloro-albuminates, les chloro-peptonates de mercure donnent la réaction bleu de la phényl-carbazide, si des sels de mercure maintenus pendant trois jours en solution dans de la bile à la température de 38 degrés donnent, directement la réaction; les composés organiques très stables où le mercure est compris dans l'urine, la bile et les tissus des animaux intoxiqués ne produisent aucun changement de coloration. Il est nécessaire de

détruire ces combinaisons : c'est le résultat de la méthode de Babo.

Elimination. — Il semble que la morphine ait une action sur le mode d'élimination du mercure. Nous avons fait de nombreuses expériences dans ce but.

Le lapin de l'expérience I.

14 avril. — Injection à 2 heures de 0,02 HgCl par kilogramme, à 5 heures, Hg dans l'urine.

15 avril. — Beaucoup de Hg dans l'urine, peu dans les selles. Meurt à 10 heures.

10 grammes de foie et 5 de rein sont traités par le Babo.

Beaucoup de Hg dans le foie.

Peu de Hg dans le rein.

Exp. II. — 0,02 HgCl² par kilogramme plus 0,005 chlorhydrate de morphine.

14 avril. — 3 heures après l'injection n'a pas uriné.

15 avril. — Urine à 5 heures du soir. Albumine. Peu de Hg. Selles contenant beaucoup de Hg.

16 avril. — Plus d'albumine. Point de Hg de l'urine. Selles contenant beaucoup Hg.

17 avril. — Urines, pas de Hg. Selles un peu Hg.

18 avril. — Urines pas Hg. Traces dans selles.

19 avril. — Mort. Pas de Hg dans les reins. Très peu dans le foie.

Exp. III.

4 mai. — 0,02 Hg Cl² par kilogramme, trois heures après beaucoup Hg dans l'urine.

5 mai. — Meurt. Peu Hg dans selles beaucoup dans l'urine, le foie contient beaucoup de mercure, le rein en contient un peu.

Exp. IV.

4 mai — 0,02 Hg Cl par kilogramme plus 0,005 chlorhydrate de morphine. Anurie jusqu'au lendemain.

5 mai. — Diarrhée. Hg en grande quantité. Urines contiennent de l'albumine, peu de Hg.

6 mai. — Beaucoup de Hg dans les selles. Point dans l'urine. Meurt à 5 heures du soir.

Le foie contient une notable proportion de mercure. Les reins en contiennent des traces.

Exp. VIII.

30 juin. — 0,04 de chloro-albuminate de Hg. par kilogramme et 0,02 de chlorhydrate de morphine.

1^{er} juillet. — 0,003 chlorhydrate de morphine. Urines albumineuses peu de Hg. Selles rares pas de Hg.

2 juillet. — Urines : albumine, un peu de Hg. Selles diarrhéiques décolorées, peu de Hg. Mort à 10 heures du matin.

Le rein contient beaucoup de Hg. Le foie en contient suffisamment pour que l'on puisse précipiter et recueillir par le sulfhydrate d'ammoniaque une assez grande quantité de sulfure de mercure dans le liquide provenant de la destruction de 10 grammes de foie.

La dose de morphine a été trop forte et a arrêté l'élimination de la bile et du Hg par conséquent.

La vésicule biliaire contenait une bile épaisse renfermant beaucoup de mercure.

Exp. XIII. — 16 mai, 0,005 Hg Cl² par kilogramme.

17 mai. — 0,005 Hg Cl² par kilogramme, Hg dans l'urine, peu dans les selles.

19 mai. — 0,005 Hg Cl² par kilogramme, Hg dans l'urine.

21 mai. — 0,005 Hg Cl² par kilogramme, peu Hg dans l'urine. Albumine.

23 mai. — 0,005 Hg Cl² par kilogramme, diarrhée. peu Hg dans l'urine, peu dans les selles.

25 mai. — 0,005 Hg Cl² par kilogramme. De moins en moins Hg dans l'urine.

27 mai. — 0,005 Hg Cl² par kilogramme. Albumine intense.

28 mai. — Mort.

Le foie contient beaucoup de mercure, les reins sont congestionnés et présentent quelques petits points hémorragiques; ils contiennent du mercure. On voit qu'au commencement de l'expérience ils étaient sains et éliminaient presque à eux seuls le mercure. Mais à mesure que le poison les a altérés, ils en ont de moins en moins éliminé et, peu à peu, le mercure non éliminé s'accumulant dans les organes a intoxiqué l'animal.

Exp. XIV. — 16 mai. Lapin de 1 kgr. 060.

16 mai. — 0,005 Hg Cl² et 0,005 chlorhydrate de morphine.

17 mai. — 0,005 Hg Cl² et 0,005 chlorhydrate de morphine, beaucoup Hg dans les selles, peu dans l'urine.

19 mai. — 0,005 Hg Cl² et 0,005 chlorhydrate de morphine, beaucoup Hg dans les selles, peu dans l'urine.

21 mai. — 0,005 Hg Cl² et 0,005 chlorhydrate de morphine, beaucoup Hg dans les selles, peu dans l'urine.

22 mai. — 0,005 Hg Cl² et 0,005 chlorhydrate de morphine, beaucoup Hg dans les selles, peu dans l'urine.

23 mai. — 0,005 Hg Cl² et 0,005 chlorhydrate de morphine, beaucoup Hg dans les selles, peu dans l'urine.

25 mai. — 0,005 Hg Cl² et 0,005 chlorhydrate de mor-

phine, beaucoup Hg dans les selles, peu dans l'urine.

27 mai. — 0,005 Hg Cl² et 0,005 chlorhydrate de morphine, beaucoup Hg dans les selles, peu dans l'urine.

29 mai. — 0,005 Hg Cl² et 0,005 chlorhydrate de morphine, beaucoup Hg dans les selles, peu dans l'urine pèse 1 kg 130.

On voit que, sous l'influence de la morphine, l'élimination s'est faite surtout par le foie et que le rein ménagé a pu continuer sa fonction. La dose de 0,005 mortelle au lapin de l'expérience XIII n'a pas eu d'action néfaste pour celui de l'expérience XIV qui, au contraire, a pu augmenter de 70 grammes. Cette constatation nous a conduit à faire l'expérience suivante.

Exp. XVIII. — Lapin de 2 kg. 720.

20 juin. — 0,003 Hg Cl² par kilogramme.

21 juin. — 0,003 Hg Cl² par kilogramme. Beaucoup Hg dans urine, très peu dans les selles.

22 juin. — 0,03 Hg Cl par kilogramme. Beaucoup Hg dans urine, très peu dans les selles.

24 juin. — 0,03 Hg Cl par kilogramme. Beaucoup Hg dans l'urine, peu dans les selles.

25 juin. — 0,03 Hg Cl, plus 0,005 chlorhydrate de morphine.

26 juin. — 0,03 Hg Cl, plus 0,005 chlorhydrate de morphine. Beaucoup Hg dans les selles, peu dans l'urine.

27 juin. — 0,03 Hg Cl, plus 0,005 chlorhydrate de morphine. Beaucoup Hg dans les selles, peu dans l'urine.

27 juin. — 0,03 Hg Cl, plus 0,005 chlorhydrate de morphine. Beaucoup Hg dans les selles, peu dans l'urine.

28 juin. — 0,03 Hg Cl, plus 0,005 chlorhydrate de morphine. Beaucoup Hg dans les selles, peu dans l'urine.

29 juin. — L'animal est sacrifié, poids 2 kg. 725.

Point de Hg dans les reins sains. Peu dans le foie, quantité appréciable dans la bile de la vésicule biliaire.

On voit par cette expérience et par les précédentes, que, sous l'action de la morphine, l'élimination du mercure se fait surtout du côté du foie au lieu de se faire par les reins qui, de la sorte, sont ménagés et ne présentent pas les altérations de ceux des animaux soumis à l'absorption du sublimé seul.

CHAPITRE VI

DISCUSSION

En résumé, nous sommes en présence d'un fait indéniable : l'action corrective de la morphine à l'égard du mercure. Mais quant à la manière dont l'alcaloïde agit, nous ne savons rien. D'une part, l'examen histologique des foies et des reins ne nous a rien donné. Tantôt nous trouvions des lésions, tantôt nous n'en trouvions point. Cela dépendait du rapport qui existait au moment de l'expérience entre la dose de Hg, la dose de morphine et l'accoutumance que le sujet avait de l'alcaloïde à ce moment.

Lorsque la mort arrivait, c'est toujours que la dose de Hg avait été trop forte, eu égard à la dose de morphine employée, ou que celle-ci était trop forte eu égard à l'accoutumance du sujet, et, par conséquent, avait amené des désordres plus graves, en empêchant l'élimination biliaire du mercure.

Ensuite nous avons pensé que nous trouverions peut-être une explication dans l'examen du sang.

L'expérience suivante fut instituée dans ce but.

Exp. XXVIII. — Deux lapins A et B reçoivent chacun une dose de 0,007 par Kg de HgCl^2 . De plus, B reçoit 0,005 de chlorhydrate de morphine.

Le lendemain une prise de sang est faite à chaque lapin et une goutte placée sous le microscope. Le sang de B comme celui de A contient un certain nombre de globules crénelés, c'est-à-dire en état de destruction par le poison mercurique.

Ce n'est donc pas en empêchant la destruction globulaire que la morphine agit sur le mercure.

Il ne nous reste qu'une hypothèse qui expliquerait le rôle des opiacés.

D'une part, Roger a reconnu que le foie devient incapable d'agir sur les poisons, quand son parenchyme cesse de contenir du glycogène et qu'il y résiste d'autant mieux qu'il contient plus de glycogène.

D'autre part, Lépine cite des expériences de Richter, d'où il résulte que « le foie des animaux soumis à l'action de l'opium contient plus de glycogène que celui des animaux témoins ; l'opium et la morphine mettent donc obstacle à la production du sucre. »

Ce serait donc en accumulant le glycogène dans le parenchyme hépatique et en exaltant par là les propriétés antitoxiques du foie que la morphine et l'opium agiraient.

Mais cette explication ne fait que reculer le problème et il y aurait une source intéressante de recherches dans le mode d'action de la cellule hépatique glycogénée sur le mercure et sur ses sels.

CONCLUSIONS

I. La morphine a une action antitoxique réelle à l'égard des sels de mercure.

II. Cette action abaisse d'un degré la toxicité du mercure, c'est-à-dire transforme une intoxication aiguë en intoxication subaiguë, une intoxication subaiguë en intoxication lente et, enfin, rend inoffensive une dose de sel mercuriel qui, sans morphine, amenait une intoxication lente.

III. Pour que cette action soit au maximum, il est nécessaire que la dose de morphine que l'on administre soit sans action toxique pour son propre compte; c'est-à-dire qu'on ne peut songer d'emblée à neutraliser une forte dose de sel mercuriel par une forte dose de morphine. L'effet produit serait une toxicité plus grande par arrêt de l'élimination biliaire. Mais au contraire on doit peu à peu habituer l'organisme à des doses croissantes de morphine qui, une fois bien tolérées, permettront l'administration de fortes doses de mercuriaux.

IV. Même lorsque la morphine n'empêche pas l'intoxication, on n'observe jamais d'ulcérations buccales par son emploi associé à celui de préparations mercurielles.

V. La morphine active l'élimination du mercure par la bile et en ralentit l'élimination urinaire.

VI. Contrairement à l'opinion de Fournier, l'opium n'agit pas seulement les premiers jours du traitement mercuriel en assurant la tolérance stomacale; mais il agit encore plus lorsqu'on arrive à de fortes doses de mercure en assurant l'action antitoxique du foie.

VII. Il y a lieu d'essayer en thérapeutique les chloro et iodo-mercurates de morphine qui possèdent, sous une forme chimiquement définie, les propriétés des mélanges de morphine et de mercuriaux.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
FLORENCE.

Vu :

LE DOYEN,
LORTET.

Vu, et permis d'imprimer :

LE RECTEUR,
Président du Conseil de l'Université,
G. COMPAYRÉ.

BIBLIOGRAPHIE

- BYASSON, Recherches sur l'élimination des sels mercuriels.
CADÉAC, Pathol. gén.
CADET DE GASSICOURT, Formulaire magistral.
CHAPUIS, Toxicologie.
CHARRIN et ROGER, Des lésions intestinales dues à l'action du sublimé.
CLAUDE BERNARD, Rech. exp. sur l'opium (Bull. ger. de thérap.).
COUECOU, Mémoire sur l'usage de l'opium comme auxiliaire du mercure.
COUGUES, Bull. thérap., 1882.
DUJARDIN BAUMEZ, Thérapeutique.
EISSENMANN, Des médicaments composés (Bull. th., 1859).
FONSSAGRIVE, Article OPIUM Dict. en 100 vol.
FOURNIER, Traitement de la syphilis.
HALLOPEAUX, Du mercure.
LÉPINE, Du diabète.
MANQUAT, Traité de thérap.
MAURIAC, Traitement de la syphilis.
MAYENÇON et BERGERET, Lyon méd., 1871.
MERGET, Du mercure, 1894.
NOTTANGEL et ROSENBACH, Tr. de thérap.
RABUTEAU, Mécanisme de l'intox. aiguë par le mercure.
RODET, Des bons effets de l'opium à hautes doses (Gaz. méd. de Lyon, 1855).

ROGER, Physiologie normale et pathologique du foie.

SENNE, Journ. de méd., chir. et phar., an VI, germinal.

SOULIER, Traité de thérap.

UZAC, thèse, Injections intra-veineuses de sublimé.

TABLE

AVANT-PROPOS	5
INTRODUCTION	7
CHAPITRE PREMIER. — Solutions et procédés employés . .	18
Solutions	20
Toxicité du sublimé.	22
CHAPITRE II. — Intoxication aiguë, subaiguë et lente . .	23
Première série d'expériences	23
Deuxième série. — Doses croissantes de sublimé avec ou sans morphine	27
Troisième série. — Doses répétées de sublimé . . .	31
CHAPITRE III. — Étude des doses croissantes de morphine.	37
Quatrième série d'expériences	37
CHAPITRE IV	42
CHAPITRE V. — Recherche du mercure dans les urines et dans les organes	45
Élimination	51
CHAPITRE VI. — Discussions	56
CONCLUSIONS.	59
BIBLIOGRAPHIE	61

